CAPITOLO

8

Oltre Mendel: la genetica umana

Due genitori di gruppo A possono avere un figlio di gruppo 0: non è un mistero, è Mendel che continua.

OBIETTIVI

1. Risolvere incroci con dominanza incompleta, codominanza e alleli multipli, e applicarli ai gruppi sanguigni AB0 e Rh.
2. Spiegare l'eredità poligenica, l'influenza dell'ambiente sul fenotipo e la pleiotropia.
3. Descrivere la determinazione del sesso e prevedere la trasmissione dei caratteri legati al cromosoma X.
4. Leggere un albero genealogico e dedurre il tipo di trasmissione di un carattere.
5. Descrivere le principali malattie genetiche umane e il ruolo di screening, diagnosi e consulenza genetica.

INDICE DEL CAPITOLO

8.1 Quando la dominanza non è completa 2
8.2 Molti geni per un carattere, molti caratteri per un gene 6
8.3 I cromosomi del sesso e i caratteri legati all'X 8
8.4 Leggere un albero genealogico 11
8.5 Le malattie genetiche umane 13

Scienze naturali 2 · Parte II · Ereditarietà ed evoluzione · versione 1.0
Capitolo 8: Oltre Mendel: la genetica umana · pagine 177–196 del volume completo · estratto per lo studio

Nel Capitolo 7 abbiamo seguito Mendel fra i suoi piselli: caratteri con due forme nette, un allele dominante e uno recessivo, rapporti 3 : 1 e 9 : 3 : 3 : 1. Ma se guardiamo noi stessi le cose sembrano più complicate. La statura non si divide in «alta» e «bassa», ma varia con continuità. I gruppi sanguigni sono quattro, non due. Alcune malattie compaiono quasi soltanto nei maschi. E nessuno può fare incroci controllati fra esseri umani.

Vedremo che questi casi non smentiscono le leggi di Mendel: le estendono. Gli alleli restano unità distinte che si separano nei gameti; cambiano il modo in cui il genotipo si traduce nel fenotipo, il numero di geni coinvolti e il cromosoma su cui il gene si trova. Vedremo poi come si studia l'ereditarietà umana leggendo la storia delle famiglie, e quali sono le principali malattie genetiche.

8.1 Quando la dominanza non è completa

8.1.1 La dominanza incompleta

Nei caratteri del pisello scelti da Mendel l'eterozigote ha lo stesso aspetto dell'omozigote dominante. Non sempre è così. Se si incrocia una bocca di leone (*Antirrhinum majus*) a fiori rossi di linea pura con una a fiori bianchi, tutte le piante della F_1 hanno fiori *rosa* (Figura 8.1). Si parla di **dominanza incompleta** quando l'eterozigote ha un fenotipo intermedio fra quelli dei due omozigoti.

A prima vista sembra il ritorno dell'ipotesi della mescolanza. Basta però incrociare fra loro le piante della F_1: nella F_2 ricompaiono fiori rossi e fiori bianchi, identici a quelli dei nonni, nel rapporto **1 rosso : 2 rosa : 1 bianco**. Gli alleli dunque non si sono fusi: sono rimasti distinti e si sono separati nei gameti, come prevede la legge della segregazione. Cambia soltanto il rapporto fra genotipo e fenotipo: ogni genotipo ha un aspetto riconoscibile, e il rapporto fenotipico coincide con quello genotipico.

Una spiegazione semplice riguarda la «dose»: l'allele per il rosso permette di produrre il pigmento, l'altro no; con una sola copia funzionante il pigmento è meno e il fiore è rosa. Poiché nessuno dei due alleli domina, non si usano maiuscola e minuscola: si indica il gene con una lettera e gli alleli con un esponente, per esempio C^R (rosso) e C^B (bianco).

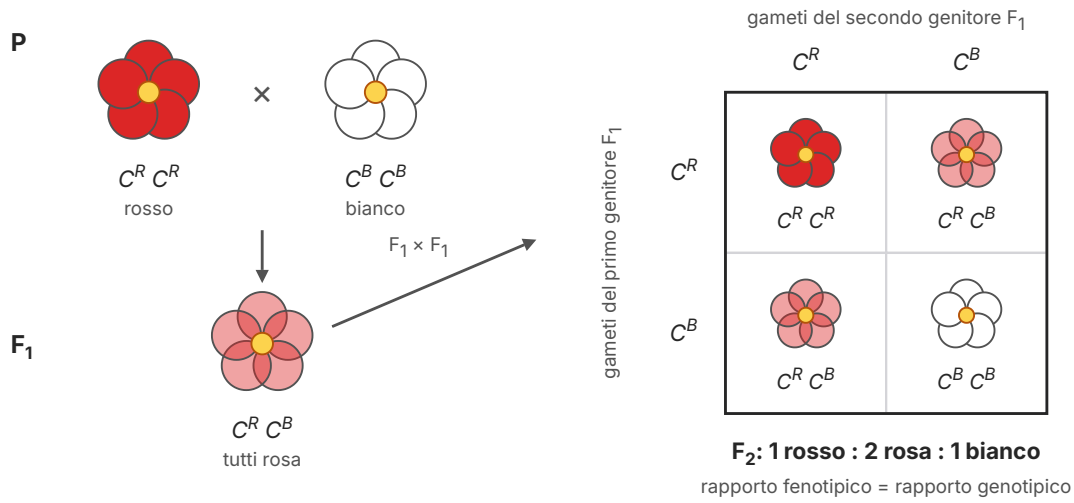


Figura 8.1 Dominanza incompleta nella bocca di leone (schema: i fiori sono rappresentati solo dal loro colore). La F_1 è tutta rosa; nella F_2 ricompaiono i fenotipi dei genitori nel rapporto 1 : 2 : 1.

8.1.2 La codominanza

Nella **codominanza** l'eterozigote manifesta per intero i fenotipi di entrambi gli omozigoti. Nei bovini dal mantello «roano», figli di un genitore a pelo rosso e di uno a pelo bianco, il mantello contiene peli rossi e peli bianchi mescolati, non peli rosa. Per noi l'esempio più importante è il gruppo sanguigno AB: i globuli rossi di una persona AB portano sia la molecola tipica del gruppo A sia quella del gruppo B.

8.1.3 Alleli multipli: i gruppi sanguigni AB0

Finora ogni gene aveva due soli alleli. Ciascuno di noi ne possiede al massimo due, uno su ciascun cromosoma omologo, ma nella popolazione ne possono esistere molti di più: si parla allora di **alleli multipli**.

Nel 1901 il medico austriaco Karl Landsteiner mescolò i globuli rossi di alcune persone con il siero, la parte liquida del sangue, di altre: in certi casi i globuli rossi si raggruppavano in grumi, cioè si *agglutinavano*. Riconobbe così i gruppi che oggi chiamiamo A, B e 0; il quarto, AB, più raro, fu descritto l'anno seguente da Alfred von Decastello e Adriano Sturli. Per questa scoperta, che rese sicure le trasfusioni, Landsteiner ricevette il premio Nobel nel 1930.

Oggi sappiamo che cosa succede (Figura 8.2). Sulla membrana dei globuli rossi possono trovarsi due tipi di **antigeni**, A e B: un antigene è una molecola che il sistema immunitario sa riconoscere. Nel plasma circolano gli **anticorpi**, proteine di difesa che si legano in modo specifico a

un antigene: l'anti-A all'antigene A, l'anti-B al B. Fin dai primi mesi di vita ciascuno possiede gli anticorpi contro l'antigene A o B che non ha, mai contro il proprio.

Il sistema AB0 dipende da un solo gene con tre alleli: I^A (produce l'antigene A), I^B (produce l'antigene B) e i (non produce nessuno dei due). I^A e I^B sono codominanti fra loro ed entrambi dominanti su i. Con tre alleli i genotipi possibili sono sei e i fenotipi quattro (Tabella 8.1).

Tabella 8.1 I gruppi sanguigni del sistema AB0.

Gruppo	Genotipi	Antigeni sui globuli rossi	Anticorpi nel plasma
A	I^AI^A oppure I^Ai	A	anti-B
B	I^BI^B oppure I^Bi	B	anti-A
AB	I^AI^B	A e B	nessuno
0	ii	nessuno	anti-A e anti-B

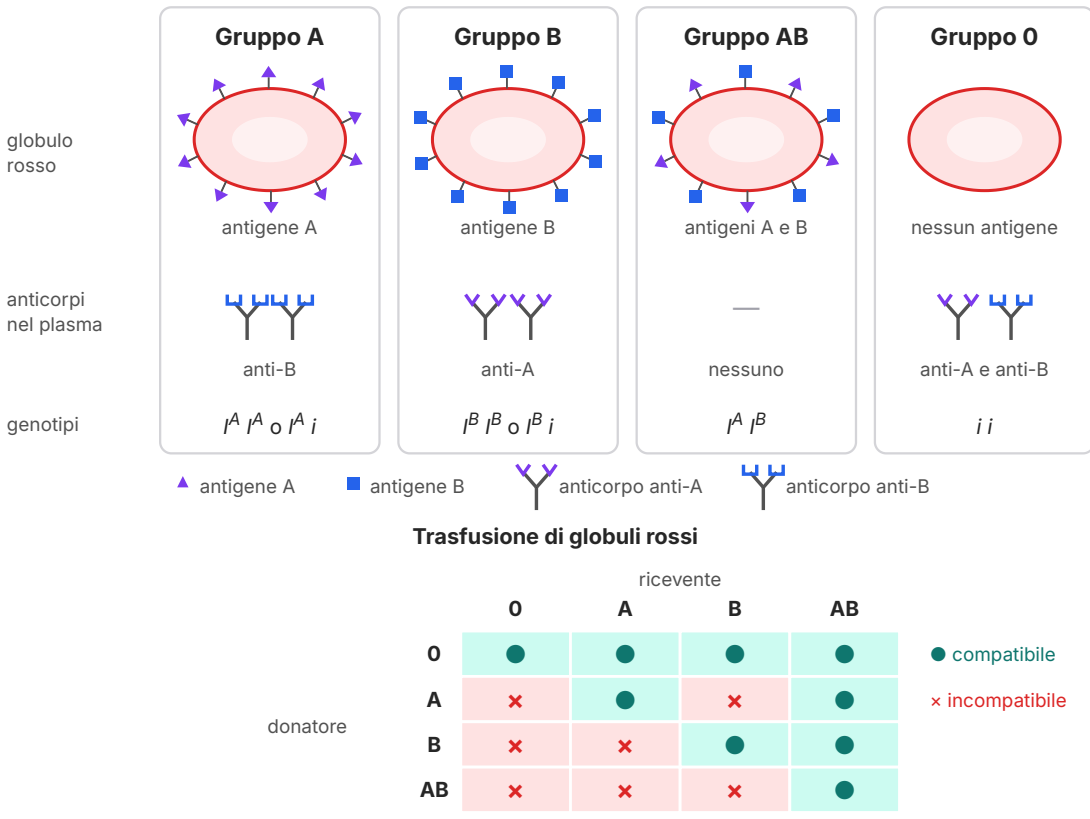


Figura 8.2 Il sistema AB0. In alto: antigeni sulla membrana dei globuli rossi, anticorpi presenti nel plasma e genotipi dei quattro gruppi (schema non in scala). In basso: compatibilità per la trasfusione di globuli rossi; il donatore è compatibile se il plasma del ricevente non contiene anticorpi contro i suoi antigeni.

ESEMPIO SVOLTO

Genitori di gruppo A e B, figlio di gruppo 0

Problema: una donna di gruppo A e un uomo di gruppo B hanno un figlio di gruppo 0. È possibile? Quali gruppi possono avere gli altri figli della coppia, e con quale probabilità?

Soluzione. Un figlio di gruppo 0 ha genotipo ii: ha ricevuto un allele i da ciascun genitore. Quindi la madre è I^Ai e il padre I^Bi. Ciascuno forma due tipi di gameti con probabilità 1/2. Il quadrato di Punnett dà quattro combinazioni, ognuna con probabilità $1/2 \cdot 1/2 = 1/4$: I^AI^B (gruppo AB), I^Ai (A), I^Bi (B), ii (0).

Risposta: sì, è possibile; ogni figlio della coppia ha probabilità 1/4 di appartenere a ciascuno dei quattro gruppi. Al contrario, un genitore di gruppo AB trasmette sempre I^A oppure I^B, e non può avere figli di gruppo 0 (salvo casi rarissimi, che si studiano nei corsi di genetica medica).

8.1.4 Il fattore Rh

Nel 1940 Landsteiner e Alexander Wiener descrissero un altro antigene dei globuli rossi, chiamato **fattore Rh** perché individuato in esperimenti che usavano il sangue del macaco reso (*Macaca mulatta*, in inglese *rhesus*). Chi lo possiede è Rh positivo (Rh+), chi non lo possiede è Rh negativo (Rh−). Il sistema Rh reale comprende più geni e molti antigeni; qui, semplificando, lo trattiamo come un solo gene con due alleli: D (antigene presente), dominante, e d (antigene assente), recessivo. Una persona Rh+ è quindi DD oppure Dd; una persona Rh− è dd.

C'è una differenza importante rispetto al sistema AB0: gli anticorpi anti-Rh non sono presenti dalla nascita. Una persona Rh− li produce soltanto dopo essere venuta a contatto con globuli rossi Rh+, per esempio con una trasfusione sbagliata o durante una gravidanza.

COLLEGAMENTI

Trasfusioni e donazione del sangue. In una trasfusione di globuli rossi il plasma del ricevente non deve contenere anticorpi contro gli antigeni del donatore: altrimenti i globuli rossi trasfusi vengono agglutinati e distrutti, con conseguenze anche mortali. Una persona 0 Rh− può donare globuli rossi a tutti; una persona AB Rh+ può riceverli da tutti. In pratica gli ospedali trasfondono, quando possibile, sangue dello stesso gruppo e Rh, e riservano lo 0 Rh− alle emergenze. In Italia si può donare il sangue dalla maggiore età: da questo gesto dipendono ogni giorno interventi chirurgici, terapie e soccorsi.

La malattia emolitica del neonato. Se una madre Rh− aspetta un figlio Rh+, al parto un po' di sangue del feto può passare nella circolazione materna, e la madre produce anticorpi anti-Rh. In una gravidanza successiva con un figlio Rh+ questi anticorpi possono attraversare la placenta e distruggere i globuli rossi del feto. Oggi lo si previene iniettando alla madre anticorpi anti-D, che impediscono la formazione di anticorpi propri.

8.2 Molti geni per un carattere, molti caratteri per un gene

8.2.1 L'eredità poligenica

La statura, il colore della pelle, il peso dei semi di una pianta, la quantità di latte prodotta da una mucca non si presentano in poche classi nette: variano in modo continuo. Se misurassimo la statura di mille ragazzi della stessa età e ne disegnassimo l'istogramma, otterremmo una distribuzione «a campana», con molti valori intorno alla media e pochi agli estremi. Caratteri di questo tipo sono controllati da molti geni, ciascuno con un piccolo effetto che si somma a quello degli altri: si parla di **eredità poligenica**.

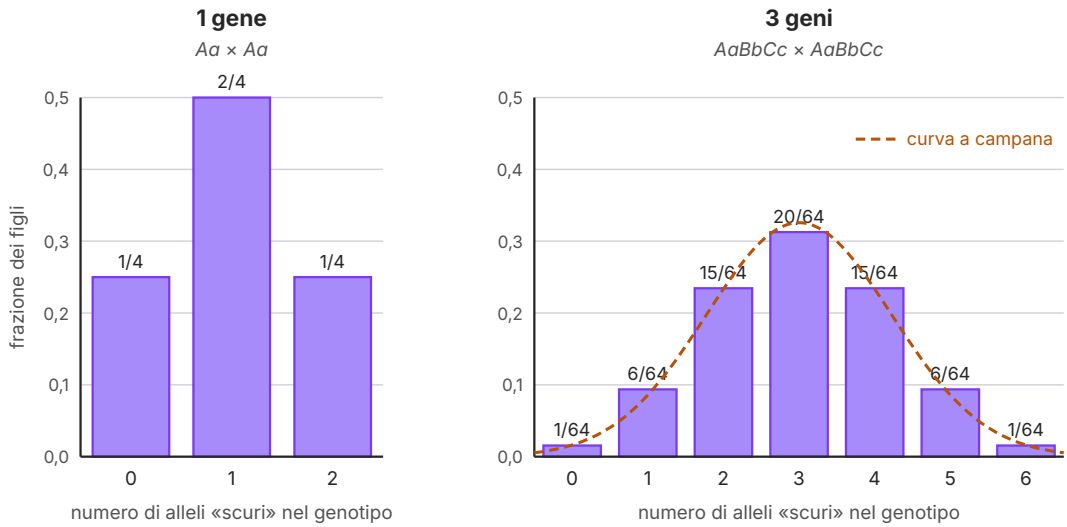


Figura 8.3 Eredità poligenica secondo il modello semplificato descritto nel testo. A sinistra un solo gene (3 classi, 1 : 2 : 1); a destra tre geni con effetto additivo (7 classi, 1 : 6 : 15 : 20 : 15 : 6 : 1, su 64). Le frazioni sono calcolate; la linea tratteggiata è la curva a campana con la stessa media (3) e la stessa varianza (1,5) della distribuzione.

Un modello semplificato spiega la campana. Supponiamo che il colore della pelle dipenda da tre geni, *A*, *B* e *C*, ciascuno con un allele «scuro» (maiuscola) che aggiunge una stessa quantità di pigmento e uno che non ne aggiunge (minuscola). Il fenotipo dipende allora solo dal *numero* di alleli scuri, da 0 a 6. I figli di due genitori *AaBbCc* possono avere da 0 a 6 alleli scuri, con probabilità 1, 6, 15, 20, 15, 6, 1 su 64 (Figura 8.3). Con un gene le classi sono tre, con tre geni sette, già distribuite quasi a campana; con decine di geni e con l'effetto dell'ambiente la variazione diventa continua.

Il modello non va preso alla lettera: il colore reale della pelle dipende da molti più geni e dall'esposizione al sole; la statura da centinaia di geni e, in modo marcato, dall'alimentazione

durante la crescita.

ESEMPIO SVOLTO

Contare gli alleli in un incrocio poligenico

Problema: nel modello a tre geni, due genitori *AaBbCc* hanno un figlio. Qual è la probabilità che abbia 6 alleli scuri? E che ne abbia esattamente 3, come i genitori?

Soluzione. I tre geni si assortiscono in modo indipendente. Per avere 6 alleli scuri il figlio deve essere *AA*, *BB* e *CC*: per ciascun gene la probabilità è 1/4, quindi per la regola del prodotto $1/4 \cdot 1/4 \cdot 1/4 = 1/64$.

Per 3 alleli conviene ragionare sui gameti. Un gamete porta un allele di ciascun gene, e quindi da 0 a 3 alleli scuri, con probabilità 1/8, 3/8, 3/8, 1/8 (per esempio, un solo allele scuro si ottiene in 3 modi su 8: *Abc*, *aBc*, *abC*). Il figlio ha 3 alleli scuri se i due gameti ne portano 0 + 3, 1 + 2, 2 + 1 oppure 3 + 0. Con le regole del prodotto e della somma:

$$1/8 \cdot 1/8 + 3/8 \cdot 3/8 + 3/8 \cdot 3/8 + 1/8 \cdot 1/8 = (1 + 9 + 9 + 1)/64 = 20/64$$

Risposta: 1/64 per 6 alleli scuri; $20/64 = 5/16 \approx 31\,\%$ per 3 alleli scuri, la classe più probabile.

8.2.2 Genotipo e ambiente

Il genotipo non fissa il fenotipo come uno stampo: stabilisce un intervallo di possibilità, e l'ambiente contribuisce a decidere il risultato. La statura media degli italiani è cresciuta di parecchi centimetri nel Novecento: i geni della popolazione non sono cambiati in modo apprezzabile, l'alimentazione e la salute sì.

Molte varietà di ortensia (*Hydrangea macrophylla*) hanno fiori blu in un terreno acido e rosa in un terreno calcareo: a parità di genotipo, il colore dipende dall'alluminio che la pianta riesce ad assorbire dal suolo. Il gatto siamese e il coniglio himalayano hanno il corpo chiaro e muso, orecchie, zampe e coda scuri. L'enzima necessario a formare il pigmento scuro, nella forma presente in questi animali, funziona solo a temperature più basse di quella interna del corpo: il pigmento si forma solo nelle estremità, più fredde. Se si rasa una zona del dorso di un coniglio himalayano e la si tiene al freddo, il pelo ricresce scuro.

8.2.3 La pleiotropia

Accade anche il contrario: un solo gene può influenzare più caratteri, anche molto diversi. Si parla di **pleiotropia**. Nella fenilchetonuria, di cui parleremo più avanti, lo stesso allele difettoso, se non si interviene, danneggia lo sviluppo del cervello, schiarisce pelle e capelli e dà all'urina un odore caratteristico: effetti lontani, con un'unica origine nel cattivo funzionamento di un enzima.

8.3 I cromosomi del sesso e i caratteri legati all'X

8.3.1 Come si determina il sesso

Nel Capitolo 6 abbiamo visto il cariotipo umano: 22 coppie di autosomi e una coppia di **cromosomi sessuali**, XX nella donna e XY nell'uomo. L'X è grande e porta molti geni, quasi tutti estranei al sesso. L'Y è piccolo e porta pochi geni, fra cui quello che avvia lo sviluppo dei testicoli: è la presenza dell'Y a rendere maschio un embrione umano.

Le cellule uovo ricevono tutte un X; gli spermatozoi metà un X e metà un Y. Il sesso del figlio dipende quindi dallo spermatozoo, e a ogni concepimento maschio e femmina hanno probabilità di circa 1/2, qualunque sia il sesso dei figli già nati.

Non tutti gli animali usano questo sistema. Negli uccelli i maschi sono ZZ e le femmine ZW: è la cellula uovo a decidere il sesso. In molte tartarughe, fra cui *Caretta caretta*, che depone le uova anche su spiagge italiane, non esistono cromosomi sessuali: il sesso dipende dalla temperatura della sabbia in cui le uova si sviluppano, e le temperature più alte producono più femmine.

8.3.2 Morgan e i moscerini dagli occhi bianchi

Nel 1910 Thomas Hunt Morgan, alla Columbia University di New York, allevava il moscerino della frutta *Drosophila melanogaster*: piccolo, facile da allevare, con una nuova generazione in circa due settimane e solo quattro coppie di cromosomi ($2n = 8$). Fra migliaia di moscerini con gli occhi rossi, il fenotipo comune in natura, comparve un maschio con gli occhi bianchi. Incrociato con una femmina dagli occhi rossi, diede una F_1 tutta con occhi rossi: il carattere «occhi bianchi» era recessivo. Nella F_2 gli occhi bianchi ricomparvero in circa un quarto dei moscerini, come avrebbe previsto Mendel, ma *tutti* i moscerini con gli occhi bianchi erano maschi (Figura 8.4).

Morgan, fino ad allora scettico verso la teoria cromosomica, spiegò il risultato supponendo che il gene si trovi sul cromosoma X e che l'Y non ne porti una copia. Un maschio ha un solo X e quindi un solo allele, che si manifesta sempre. Era la prima prova sperimentale che un certo gene si trova su un certo cromosoma: una conferma della teoria di Sutton e Boveri.

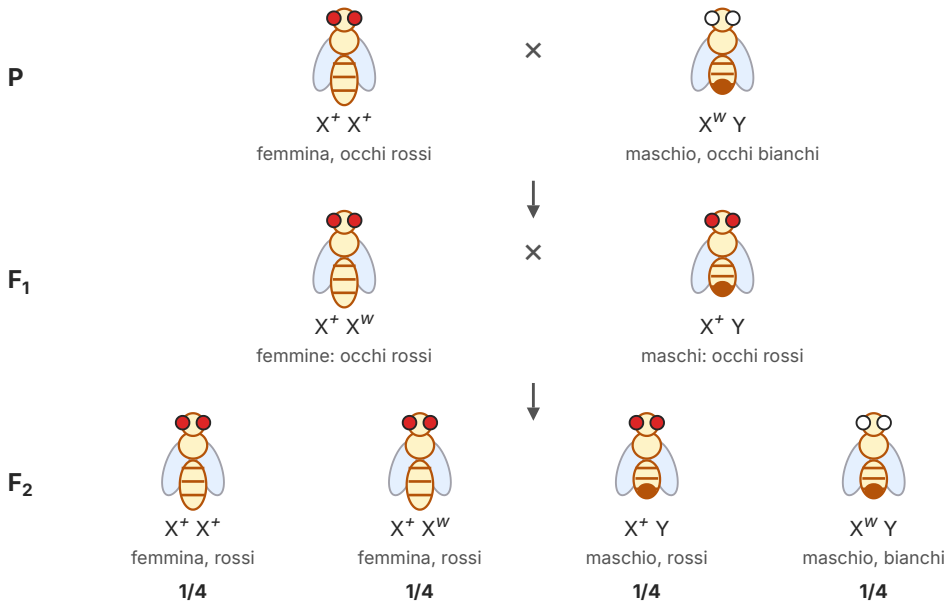


Figura 8.4 L'incrocio di Morgan (1910). Il simbolo + indica l'allele per gli occhi rossi, *w* quello per gli occhi bianchi; l'Y non porta il gene. Nella F_2 il rapporto è 3 : 1, ma il fenotipo recessivo compare solo nei maschi. I moscerini sono disegnati in modo schematico; la femmina ha l'addome più grande e chiaro all'estremità.

8.3.3 I caratteri legati all'X nell'uomo

Un gene che si trova sul cromosoma X e non ha un corrispondente sull'Y si dice **legato al cromosoma X** (o, meno precisamente, legato al sesso). Le femmine ne hanno due copie e possono essere omozigoti o eterozigoti; i maschi ne hanno una sola e si dicono **emizigoti**. Ne segue che un allele recessivo legato all'X si manifesta in una femmina solo se è presente su entrambi gli X, mentre in un maschio si manifesta sempre. Una femmina eterozigote di solito non mostra il carattere ma può trasmetterlo: è una **portatrice sana**. Per scrivere i genotipi si indica l'allele come esponente della X: X^D e X^d.

Il **daltonismo** più comune è la difficoltà a distinguere il rosso dal verde. Prende il nome da John Dalton, il chimico della teoria atomica che hai incontrato in *Scienze naturali 1*, che nel 1794 descrisse la propria visione dei colori. Riguarda circa l'8 % dei maschi di origine europea e meno dell'1 % delle femmine. La Figura 8.5 mostra i figli di una madre portatrice e di un padre con vista normale: metà dei figli maschi sono daltonici, nessuna figlia lo è, ma metà delle figlie sono portatrici.

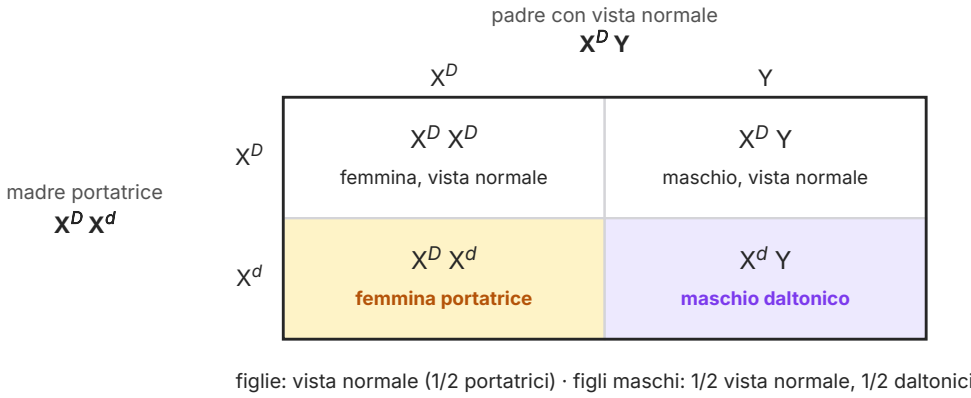


Figura 8.5 Trasmissione di un carattere recessivo legato all'X (daltonismo): madre portatrice X^DX^d e padre con vista normale X^DY. Ogni casella ha probabilità 1/4.

L'**emofilia** è una malattia in cui il sangue coagula con difficoltà, perché manca o funziona male una delle proteine della coagulazione: il fattore VIII nell'emofilia A, la forma più comune, il fattore IX nell'emofilia B. I geni di entrambi i fattori si trovano sull'X, e le due forme si trasmettono nello stesso modo, recessivo legato all'X. Oggi l'emofilia si cura somministrando regolarmente il fattore mancante; un tempo anche una piccola ferita poteva essere pericolosa.

DA RICORDARE

Le regole dell'X. Un padre trasmette il suo X a *tutte* le figlie e a nessun figlio maschio; un figlio maschio riceve il suo unico X dalla madre. Perciò, per un carattere recessivo legato all'X: le figlie di un padre affetto sono tutte almeno portatrici; un padre affetto non lo trasmette mai ai figli maschi; ogni figlio maschio di una madre portatrice è affetto con probabilità 1/2; una femmina affetta ha il padre affetto.

ERRORE FREQUENTE

«Mio fratello è daltonico come il papà: l'ha preso da lui». No: dal padre un figlio maschio riceve l'Y, non l'X. L'allele del figlio viene dalla madre, che è portatrice; che anche il padre sia daltonico è una coincidenza.

APPROFONDIMENTO

Approfondimento · La «malattia reale»

La regina Vittoria d'Inghilterra (1819–1901) era portatrice di emofilia, probabilmente per una mutazione nuova: nella famiglia non c'erano casi precedenti. Suo figlio Leopoldo era emofilico; almeno due figlie, Alice e Beatrice, erano portatrici. Con i matrimoni fra le case regnanti l'allele arrivò in Russia, dove Alessio, figlio dello zar Nicola II e di una nipote di Vittoria, nacque emofilico, e in Spagna, fra i figli del re Alfonso XIII. Nel 2009 l'analisi del DNA dei resti della famiglia dello zar ha mostrato che si trattava di emofilia B. La malattia colpì solo maschi e passò attraverso donne sane: le regole dell'X.

8.3.4 Geni associati

Ogni cromosoma porta centinaia o migliaia di geni. Due geni vicini sullo stesso cromosoma tendono a passare insieme nello stesso gamete: si dicono **geni associati** e non seguono la legge dell'assortimento indipendente, che vale per geni su cromosomi diversi. Morgan e i suoi allievi lo osservarono in incroci per due caratteri: le combinazioni dei genitori ricomparivano molto più spesso del previsto. L'associazione però non è assoluta: con il crossing-over della meiosi I i cromatidi non fratelli di due omologhi si scambiano tratti (Capitolo 6) e si formano gameti con combinazioni nuove, detti ricombinanti, tanto più spesso quanto più i due geni sono lontani.

APPROFONDIMENTO

Approfondimento · Le mappe genetiche

Nel 1913 Alfred Sturtevant, uno studente di Morgan, propose di usare la frequenza dei gameti ricombinanti come misura della distanza fra due geni: l'1 % di ricombinanti corrisponde a una unità di mappa, oggi detta *centimorgan* (cM). Se in un reincrocio con un omozigote recessivo il 17 % dei figli mostra una combinazione nuova di due caratteri, i due geni distano circa 17 cM. Confrontando le distanze fra più geni, Sturtevant ne ricostruì l'ordine lungo il cromosoma X di *Drosophila*: la prima mappa genetica. Il metodo funziona per geni vicini; per geni lontani i ricombinanti non superano il 50 %, come per geni su cromosomi diversi.

8.4 Leggere un albero genealogico

Con gli esseri umani non si fanno incroci, le famiglie hanno pochi figli e una generazione dura circa venticinque-trent'anni. I genetisti rappresentano allora la storia di una famiglia in un **albero genealogico** (*pedigree*): i maschi sono quadrati, le femmine cerchi, chi manifesta il carattere ha il simbolo pieno, le linee collegano genitori e figli. Le generazioni si numerano con i numeri romani, gli individui con i numeri arabi da sinistra; i simboli completi sono nella Tabella B.1 dell'appendice.

Da un albero si deduce il *tipo di trasmissione* di un carattere per esclusione, con poche domande: salta generazioni? Due genitori che non lo manifestano hanno un figlio che lo manifesta? Colpisce maschi e femmine allo stesso modo? Passa da padre a figlio maschio?

IN SINTESI

Autosomica recessiva: può saltare generazioni; due genitori sani possono avere un figlio affetto (sono entrambi portatori); colpisce maschi e femmine in uguale proporzione.

Autosomica dominante: ogni affetto ha almeno un genitore affetto (salvo mutazioni nuove); non salta generazioni; due genitori affetti possono avere un figlio sano; colpisce maschi e femmine; un affetto eterozigote e un partner sano hanno figli affetti con probabilità 1/2.

Recessiva legata all'X: colpisce soprattutto i maschi; passa attraverso femmine sane portatrici; non passa mai da padre a figlio maschio; tutte le figlie di un padre affetto sono portatrici.

La Figura 8.6 mostra tre generazioni di una famiglia in cui compare un carattere raro. Prova a dedurne da solo il tipo di trasmissione prima di leggere l'esempio svolto.

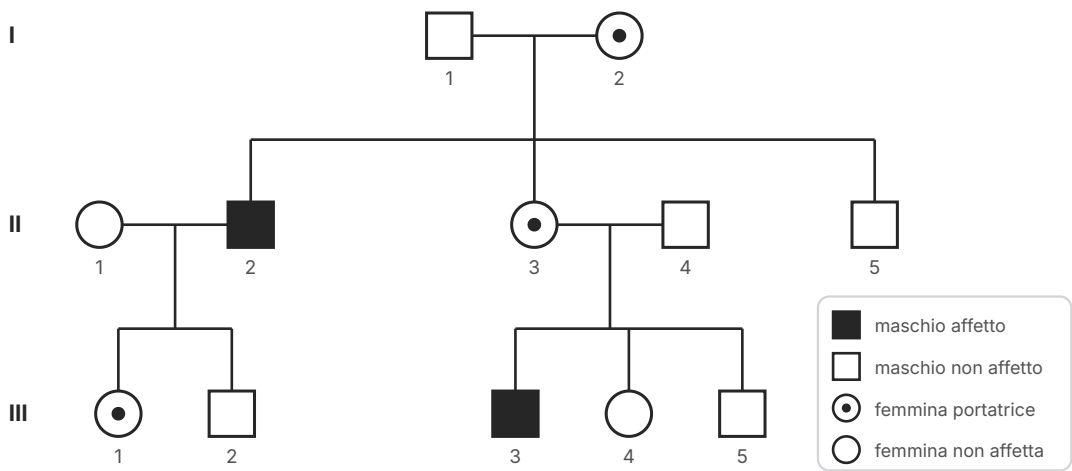


Figura 8.6 Albero genealogico di una famiglia con un carattere recessivo legato all'X. Il punto al centro del cerchio indica le portatrici la cui condizione si deduce con certezza dall'albero.

ESEMPIO SVOLTO

Dedurre il tipo di trasmissione

Problema: quale tipo di trasmissione è compatibile con l'albero della figura? Scrivi i genotipi che si possono dedurre.

Soluzione. (1) Il carattere compare in II-2, figlio di genitori non affetti: non può essere dominante, perché almeno un genitore lo manifesterebbe. È recessivo. (2) Gli affetti sono soltanto maschi (II-2 e III-3), e in entrambi i casi la madre è sana: è il quadro tipico di un carattere recessivo legato all'X. (3) Controlliamo la regola padre-figlio: II-2 è affetto, ma suo figlio III-2 è sano, come previsto, perché da lui ha ricevuto l'Y.

Genotipi (con *h* l'allele recessivo): I-1 X^HY, I-2 X^HX^h (deve aver dato X^h a II-2); II-2 X^hY; II-3 X^HX^h (ha un figlio affetto, e il padre I-1 le ha dato X^H); III-1 X^HX^h (ha ricevuto X^h dal padre affetto); III-3 X^hY; i maschi sani sono X^HY. Per III-4 i dati non bastano: è X^HX^H oppure X^HX^h, con probabilità 1/2 ciascuno.

Osservazione. Anche una trasmissione autosomica recessiva spiegherebbe l'albero, ma richiederebbe che II-1 e II-4, entrati nella famiglia per matrimonio, fossero portatori di un allele raro: un'ipotesi molto meno probabile. L'albero indica l'ipotesi più semplice, non una certezza.

8.5 Le malattie genetiche umane

8.5.1 Le mutazioni, origine di nuovi alleli

Gli alleli diversi di un gene nascono da una **mutazione**, cioè un cambiamento del materiale genetico. Le mutazioni sono rare e casuali; passano ai figli solo se avvengono nelle cellule da cui si formano i gameti. Molte non hanno effetti visibili, alcune sono dannose, poche vantaggiose in un certo ambiente: sono la materia prima dell'evoluzione (Capitolo 9). Il loro meccanismo molecolare lo studierai nel secondo biennio.

Quando una mutazione rende difettoso un gene importante può causare una **malattia genetica**, cioè una malattia dovuta al genotipo e trasmissibile ai figli. Ne sono note migliaia, quasi tutte rare; insieme, però, riguardano un numero non piccolo di persone. Le più conosciute sono riassunte nella Tabella 8.2.

8.5.2 Malattie autosomiche recessive

Una malattia autosomica recessiva si manifesta solo negli omozigoti recessivi. Gli eterozigoti sono *portatori sani*: di solito non hanno sintomi e spesso non sanno di esserlo. Due portatori hanno, a ogni gravidanza, probabilità 1/4 di avere un figlio affetto, 1/2 di avere un figlio portatore e 1/4 di avere un figlio né affetto né portatore.

La **fibrosi cistica** è la malattia genetica grave più frequente fra le persone di origine europea: in Italia è portatrice sana circa una persona su 25–30. Le secrezioni delle vie respiratorie, del pancreas e dell'intestino diventano dense, e i polmoni vanno incontro a infezioni ripetute. Le cure sono molto migliorate e l'aspettativa di vita è cresciuta negli ultimi decenni.

La **beta-talassemia** (o anemia mediterranea) riduce la produzione di emoglobina, la proteina dei globuli rossi che trasporta l'ossigeno; gli omozigoti hanno un'anemia grave. In Italia è frequente in Sardegna, nel delta del Po e in Sicilia, zone in cui in passato la malaria era diffusa. Non è un caso: i portatori sani sono in parte protetti dalla malaria, e lì l'allele è stato favorito dalla selezione naturale (Capitolo 9).

Nella **fenilchetonuria** non funziona l'enzima che trasforma l'amminoacido fenilalanina, che si accumula e danneggia il cervello in sviluppo. È l'esempio di come conoscere una malattia genetica permetta di cambiarne il destino: con una dieta povera di fenilalanina, iniziata subito dopo la nascita, i bambini affetti crescono senza danni.

COLLEGAMENTI

Lo screening neonatale. In Italia a ogni neonato, nei primi giorni di vita, si prelevano poche gocce di sangue dal tallone per cercare alcune malattie genetiche e metaboliche, fra cui la fenilchetonuria e la fibrosi cistica: per queste malattie una diagnosi precoce cambia la vita del bambino. Le bevande «senza zucchero» dolcificate con aspartame riportano in etichetta «contiene una fonte di fenilalanina»: l'aspartame libera fenilalanina durante la digestione, e chi ha la fenilchetonuria deve evitarlo.

8.5.3 Malattie autosomiche dominanti

Una malattia autosomica dominante si manifesta anche negli eterozigoti. Le malattie dominanti gravi sono rare, perché chi ne è colpito da giovane ha pochi figli. Fa eccezione la **corea di Huntington**, una degenerazione del sistema nervoso (movimenti involontari, declino delle capacità mentali) che compare di solito fra i 30 e i 50 anni, spesso dopo che la persona ha avuto figli; ognuno ha probabilità 1/2 di aver ereditato l'allele. L'**acondroplasia**, la forma più comune di nanismo, riduce la crescita delle ossa lunghe; è dominante, ma nella grande maggioranza dei casi nasce da genitori di statura normale, per una mutazione nuova.

ERRORE FREQUENTE

«Una malattia genetica viene sempre da un genitore malato». No. In una malattia recessiva i genitori sono di solito portatori sani; molti casi di acondroplasia nascono da una mutazione nuova in genitori di statura normale; le trisomie derivano quasi sempre da una non-disgiunzione durante la formazione di un gamete, non da un genitore con la stessa anomalia. E ricorda che «dominante» non vuol dire «frequente» (Capitolo 7): l'allele della corea di Huntington è dominante ma raro, quello recessivo del gruppo 0 è molto comune.

8.5.4 Malattie legate all'X e anomalie dei cromosomi

Oltre all'emofilia, è recessiva legata all'X la **distrofia muscolare di Duchenne**, un indebolimento progressivo dei muscoli che colpisce quasi solo i maschi. Le anomalie del numero dei cromosomi, invece, di solito non si ereditano: nascono da una non-disgiunzione nella meiosi (Capitolo 6). Oltre alla trisomia 21 (sindrome di Down), riguardano spesso i cromosomi sessuali: nella **sindrome di Turner** (45,X) una femmina ha un solo X; nella **sindrome di Klinefelter** (47,XXY) un maschio ha un X in più. Entrambe comportano di solito infertilità e alcune caratteristiche fisiche, ma non impediscono una vita autonoma.

Tabella 8.2 Alcune malattie e anomalie genetiche umane.

Malattia	Trasmissione	Che cosa succede
fibrosi cistica	autosomica recessiva	secrezioni dense in polmoni, pancreas, intestino
beta-talassemia	autosomica recessiva	ridotta produzione di emoglobina, anemia
fenilchetonuria	autosomica recessiva	accumulo di fenilalanina, danno al cervello se non trattata
corea di Huntington	autosomica dominante	degenerazione del sistema nervoso in età adulta
acondroplasia	autosomica dominante	ridotta crescita delle ossa lunghe
emofilia A e B	recessiva legata all'X	difetto della coagulazione del sangue
distrofia muscolare di Duchenne	recessiva legata all'X	indebolimento progressivo dei muscoli
sindrome di Down	trisomia 21 (non-disgiunzione)	disabilità intellettiva di grado variabile, tratti caratteristici
sindromi di Turner e di Klinefelter	45,X e 47,XXY (non-disgiunzione)	di solito infertilità, alcune caratteristiche fisiche

8.5.5 Consanguineità, diagnosi e consulenza genetica

Ognuno di noi è probabilmente portatore di qualche allele recessivo raro. Due persone non imparentate difficilmente portano lo *stesso* allele raro; due cugini possono averlo ereditato entrambi da un nonno comune. Per questo la **consanguineità**, la parentela stretta fra i genitori, aumenta la probabilità che un figlio sia omozigote per un allele recessivo e manifesti una malattia recessiva.

Per alcune malattie esistono esami per sapere se si è portatori, e una diagnosi prenatale che studia i cromosomi o il DNA del feto. Quando in una famiglia c'è una malattia genetica, il medico genetista offre la **consulenza genetica**: spiega come si trasmette la malattia, calcola le pro-

babilità per i figli e illustra gli esami e i loro limiti. Le decisioni spettano alle persone interessate. La genetica descrive probabilità, non giudica: una persona con una malattia genetica non è «difettosa», e conoscere queste malattie ha reso possibili diagnosi precoci e cure migliori.

SINTESI

- Nella **dominanza incompleta** l'eterozigote ha un fenotipo intermedio (bocca di leone rosa) e la F_2 mostra il rapporto 1 : 2 : 1; nella **codominanza** l'eterozigote manifesta entrambi i fenotipi (gruppo AB, mantello roano).
- Un gene può avere **alleli multipli** nella popolazione: il sistema AB0 ha tre alleli, I^A e I^B codominanti e dominanti su *i*, sei genotipi e quattro gruppi.
- I globuli rossi portano gli antigeni del proprio gruppo; il plasma contiene gli anticorpi contro gli antigeni A e B assenti. Il **fattore Rh** (semplificato: *D* dominante, *d* recessivo) dà anticorpi solo dopo un contatto con globuli rossi Rh+.
- Nell'**eredità poligenica** molti geni con effetti additivi danno una variazione continua, a campana. Il fenotipo dipende anche dall'**ambiente**; nella **pleiotropia** un gene influenza più caratteri.
- Nell'uomo il sesso dipende dallo spermatozoo (X o Y). Morgan (1910) dimostrò con *Drosophila* che un gene si trova sull'X; i maschi, **emizigoti**, manifestano sempre l'unico allele che hanno.
- Un carattere recessivo legato all'X (daltonismo, emofilia) colpisce soprattutto i maschi, passa attraverso femmine portatrici e mai da padre a figlio maschio.
- I **geni associati** si trovano vicini sullo stesso cromosoma e tendono a essere ereditati insieme; il crossing-over produce gameti ricombinanti.
- Gli **alberi genealogici** permettono di dedurre il tipo di trasmissione di un carattere: autosomico recessivo, autosomico dominante, recessivo legato all'X.
- Le **mutazioni** creano nuovi alleli. Fibrosi cistica, talassemia e fenilchetonuria sono autosomiche recessive; corea di Huntington e acondroplasia dominanti; le anomalie del numero dei cromosomi nascono da non-disgiunzioni.
- La **consanguineità** aumenta il rischio di malattie recessive; screening neonatale, diagnosi e consulenza genetica aiutano le famiglie a conoscere e affrontare questi rischi.

ESERCIZI

Comprendere e ricordare

1. ● Si incrociano due bocche di leone a fiori rosa. Quale frazione dei discendenti avrà fiori rosa?
   A. 1/2
   B. 1/4
   C. 3/4
   D. tutti

2. ● Nel plasma di una persona di gruppo 0 sono presenti:
   A. nessun anticorpo del sistema AB0
   B. solo anticorpi anti-A
   C. anticorpi anti-A e anti-B
   D. solo anticorpi anti-B

3. ● Quale genotipo corrisponde al gruppo sanguigno AB?
   A. $I^A I^B$
   B. $I^A i$
   C. ii
   D. $I^B i$

4. ● Quale affermazione descrive l'eredità poligenica?
   A. un gene ha molti alleli nella popolazione
   B. un gene influenza molti caratteri diversi
   C. il gene si trova sul cromosoma X
   D. molti geni sommano i loro effetti e il carattere varia in modo continuo

5. ●● Un ragazzo daltonico ha ereditato l'allele per il daltonismo:
   A. dal padre
   B. dalla madre
   C. indifferentemente dal padre o dalla madre
   D. da entrambi i genitori

6. ● Nel gatto siamese il pelo è scuro sul muso, sulle orecchie e sulle zampe perché:
   A. in quelle parti agisce un gene diverso
   B. le cellule delle estremità hanno subito una mutazione
   C. l'enzima che produce il pigmento funziona solo a temperatura più bassa
   D. il pigmento si sposta dal corpo verso le estremità

7. ●● Quale di queste malattie si trasmette come carattere autosomico dominante?
   - **A.** fibrosi cistica
   - **B.** corea di Huntington
   - **C.** emofilia A
   - **D.** fenilchetonuria

8. ●● Il cariotipo di una persona con sindrome di Klinefelter è:
   - **A.** 45,X
   - **B.** 47,XY,+21
   - **C.** 46,XX
   - **D.** 47,XXY

Vero o falso

9. ● Nella codominanza l'eterozigote ha un fenotipo intermedio fra quelli dei due omozigoti.

10. ● Un allele recessivo raro scompare dalla popolazione dopo poche generazioni, perché gli eterozigoti non lo manifestano.

11. ● Negli uccelli le femmine hanno due cromosomi sessuali diversi, Z e W.

12. ●● Un padre emofilico trasmette l'allele per l'emofilia a tutte le sue figlie.

13. ●● Due genitori di gruppo A possono avere un figlio di gruppo 0.

Applicare

14. ● Si incrocia una bocca di leone a fiori rosa con una a fiori bianchi. Scrivi i genotipi dei genitori e indica i fenotipi dei figli con le loro proporzioni.

15. ●● Un uomo di gruppo AB e una donna di gruppo 0 aspettano un figlio. Quali gruppi sanguigni sono possibili e con quale probabilità? Quali sono impossibili?

16. ●● Un uomo di gruppo A, Rh+, con genotipo $I^A i\ Dd$, e una donna di gruppo 0, Rh−, hanno un figlio. Qual è la probabilità che il figlio sia di gruppo 0 Rh−? E di gruppo A Rh+?

17. ●● Una donna portatrice di daltonismo ($X^D X^d$) e un uomo daltonico hanno dei figli. Qual è la probabilità che una loro figlia sia daltonica? E che un loro figlio maschio lo sia? Qual è la probabilità che un figlio qualsiasi, maschio o femmina, sia daltonico?

18. ● Un uomo eterozigote per l'allele della corea di Huntington e una donna non portatrice hanno due figli. Qual è la probabilità che ciascun figlio abbia ereditato l'allele? E che nessuno dei due l'abbia ereditato?

19. ●●● Nel modello poligenico a tre geni del paragrafo sull'eredità poligenica, due genitori *AaBbCc* hanno un figlio. Calcola la probabilità che abbia: (a) nessun allele scuro; (b) almeno 5 alleli scuri.

20. ●●● Due genitori sani sono entrambi portatori di fibrosi cistica. (a) Qual è la probabilità che due loro figli siano entrambi affetti? (b) Se hanno tre figli, qual è la probabilità che almeno uno sia affetto? (c) Un loro figlio è sano: qual è la probabilità che sia portatore?

Leggere dati e figure

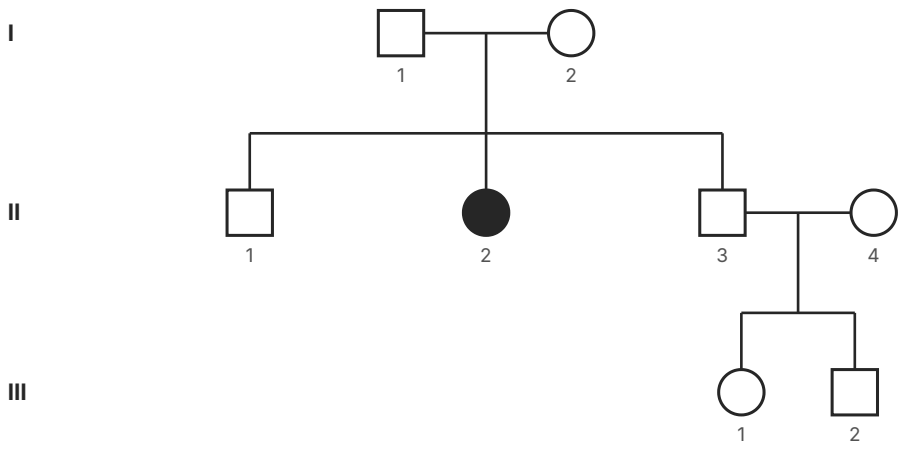


Figura 8.7 Albero genealogico per l'esercizio: un carattere raro in tre generazioni di una famiglia.

21. ●● Osserva la Figura 8.6. (a) Perché III-1 è certamente portatrice, anche se nessuno dei suoi fratelli è affetto? (b) Qual è la probabilità che III-4 sia portatrice? (c) Se III-1 avrà un figlio maschio da un uomo sano, con quale probabilità sarà affetto?

22. ●●● L'albero genealogico della Figura 8.7 riguarda un carattere raro. (a) Il carattere è dominante o recessivo? Può essere legato all'X? Motiva. (b) Scrivi i genotipi di I-1 e I-2. (c) Qual è la probabilità che II-1 sia portatore?

23. ● Usa la griglia della Figura 8.2. (a) Da quali gruppi può ricevere globuli rossi un paziente di gruppo B? (b) A quali gruppi può donare globuli rossi una persona di gruppo AB? (c) Quale gruppo può donare globuli rossi a tutti?

Indagare e argomentare

24. ●● Una vicina sostiene che le sue ortensie hanno fiori rosa e quelle del giardino accanto fiori blu «perché sono di una razza diversa». Progetta un esperimento controllato per verificare se il colore dipende dal terreno: indica la variabile indipendente, la variabile dipendente, le variabili da tenere costanti e il controllo.

25. ●● Spiega perché le malattie recessive legate all'X sono molto più frequenti nei maschi che nelle femmine, e perché una donna daltonica ha necessariamente il padre daltonico.

26. ●●● Spiega perché i figli di due cugini hanno una probabilità più alta della media di manifestare una malattia autosomica recessiva rara, mentre il rischio di una malattia dominante non cambia.

Approfondimento

27. ●● Due geni associati di *Drosophila* vengono studiati con un reincrocio con un omozigote recessivo: su 1000 figli, 170 mostrano combinazioni nuove dei due caratteri. Qual è la distanza fra i due geni in unità di mappa? Che frequenza di ricombinanti ti aspetteresti se i due geni fossero su cromosomi diversi?

28. ●●● Tre geni A, B e C si trovano sullo stesso cromosoma. Le distanze misurate sono: A–B 12 cM, B–C 5 cM, A–C 7 cM. In quale ordine si trovano i tre geni sul cromosoma? Motiva.

PER APPROFONDIRE

- [CAM] L. A. Urry et al., *Campbell Biology*: i capitoli sull'estensione delle leggi di Mendel e sulla base cromosomica dell'ereditarietà, con gli esperimenti di Morgan.
- [SAD] D. Sadava et al., *Life: The Science of Biology*: la genetica dei gruppi sanguigni, i caratteri legati al sesso e l'analisi degli alberi genealogici umani.
- [MEN] G. Mendel, *Versuche über Pflanzen-Hybriden* (1866): rileggere le leggi originali aiuta a capire che cosa i casi di questo capitolo aggiungono, e che cosa lasciano intatto.

Glossario del capitolo

Albero genealogico
Schema con simboli standard che rappresenta la trasmissione di un carattere in più generazioni di una famiglia.

Alleli multipli
Più di due alleli di uno stesso gene presenti in una popolazione (ogni individuo ne ha al massimo due).

Anticorpo
Proteina di difesa presente nel plasma che si lega in modo specifico a un antigene.

Antigene
Molecola che il sistema immunitario riconosce e a cui si legano anticorpi specifici.

Carattere legato al cromosoma X
Carattere determinato da un gene che si trova sul cromosoma X e non ha corrispondente sull'Y.

Codominanza
Relazione fra due alleli in cui l'eterozigote manifesta per intero entrambi i fenotipi degli omozigoti.

Consanguineità
Parentela stretta fra i genitori; aumenta il rischio di malattie autosomiche recessive nei figli.

Consulenza genetica
Colloquio con un medico genetista che spiega come si trasmette una malattia, calcola i rischi e illustra gli esami possibili.

Cromosomi sessuali
La coppia di cromosomi che determina il sesso: XX e XY nell'uomo, ZZ e ZW negli uccelli.

Dominanza incompleta
Relazione fra due alleli in cui l'eterozigote ha un fenotipo intermedio fra quelli dei due omozigoti.

Emizigote
Individuo che ha una sola copia di un gene, come un maschio per i geni del cromosoma X.

Eredità poligenica
Trasmissione di un carattere controllato da molti geni con effetti che si sommano; produce una variazione continua.

Fattore Rh
Antigene dei globuli rossi: chi lo possiede è Rh+, chi non lo possiede Rh−.

Geni associati
Geni vicini sullo stesso cromosoma, che tendono a essere ereditati insieme.

Mutazione
Cambiamento del materiale genetico; è la fonte di nuovi alleli.

Pleiotropia
Effetto di un solo gene su più caratteri diversi.

Portatore sano
Eterozigote per un allele recessivo che causa una malattia: non è malato ma può trasmettere l'allele.

Soluzioni

1. A. Rosa × rosa: $C^RC^B \times C^RC^B$ dà 1/4 C^RC^R (rosso), 1/2 C^RC^B (rosa), 1/4 C^BC^B (bianco).

2. C. Il gruppo 0 non ha antigeni A né B e possiede entrambi gli anticorpi, anti-A e anti-B.

3. A. I^A e I^B sono codominanti: l'eterozigote I^AI^B porta entrambi gli antigeni.

4. D. Le altre risposte descrivono gli alleli multipli (A), la pleiotropia (B) e un carattere legato all'X (C).

5. B. Un maschio riceve dal padre il cromosoma Y; il suo unico X, con l'allele, viene dalla madre.

6. C. L'enzima è sensibile alla temperatura: lavora solo dove il corpo è più freddo. Il genotipo è lo stesso in tutte le cellule.

7. B. Fibrosi cistica e fenilchetonuria sono autosomiche recessive, l'emofilia A è recessiva legata all'X.

8. D. Klinefelter: un maschio con un X in più (47,XXY). 45,X è la sindrome di Turner, 47,XY,+21 la trisomia 21 in un maschio.

9. Falso. Nella codominanza l'eterozigote manifesta per intero entrambi i fenotipi (es. gruppo AB); il fenotipo intermedio è tipico della dominanza incompleta.

10. Falso. Un allele recessivo non scompare: passa nascosto negli eterozigoti, che lo trasmettono a metà dei loro gameti, e ricompare quando due portatori hanno un figlio *aa*. Proprio perché gli eterozigoti non lo manifestano, anche un allele svantaggioso viene eliminato dalla selezione molto lentamente.

11. Vero. Negli uccelli i maschi sono ZZ e le femmine ZW.

12. Vero. Ogni figlia riceve dal padre il suo unico X, che porta X^h: tutte le figlie sono almeno portatrici.

13. Vero, se entrambi sono eterozigoti I^Ai: ogni figlio ha probabilità 1/4 di essere *ii*, cioè di gruppo 0.

14. Genitori C^RC^B (rosa) × C^BC^B (bianco). Gameti: C^R o C^B (1/2 ciascuno) e solo C^B. Figli: 1/2 C^RC^B rosa, 1/2 C^BC^B bianchi; nessun fiore rosso.

15. $I^AI^B \times ii$: figli I^Ai (gruppo A) con probabilità 1/2 e I^Bi (gruppo B) con probabilità 1/2. Sono impossibili i gruppi AB (la madre dà sempre *i*) e 0 (il padre non ha *i*).

16. AB0: $I^Ai \times ii \rightarrow$ 1/2 A, 1/2 0. Rh: $Dd \times dd \rightarrow$ 1/2 Rh+, 1/2 Rh−. I due geni si ereditano in modo indipendente: P(0 Rh−) = 1/2 · 1/2 = 1/4; P(A Rh+) = 1/2 · 1/2 = 1/4.

17. $X^DX^d \times X^dY$. Figlie: X^DX^d o X^dX^d, 1/2 ciascuno → probabilità di una figlia daltonica 1/2. Figli maschi: X^DY o $X^dY \rightarrow$ 1/2. Un figlio qualsiasi: 1/4 (X^dX^d) + 1/4 (X^dY) = 1/2.

18. *Hh* × *hh*: ogni figlio ha probabilità 1/2 di essere *Hh*. Le nascite sono eventi indipendenti: P(nessuno dei due) = 1/2 · 1/2 = 1/4.

19. (a) Il figlio deve essere *aabbcc*: $(1/4)^3 = 1/64$. (b) Almeno 5 alleli scuri = 5 oppure 6: 6/64 + 1/64 = 7/64 ≈ 11 %. (Per 5 alleli: un gamete ne porta 3 e l'altro 2, in due modi: 2 · 1/8 · 3/8 = 6/64.)

20. (a) Ogni figlio è affetto con probabilità 1/4: 1/4 · 1/4 = 1/16. (b) P(nessuno affetto) = $(3/4)^3 = 27/64$; P(almeno uno) = 1 − 27/64 = 37/64 ≈ 58 %. (c) Fra i figli sani (*AA* 1/4, *Aa* 1/2) la frazione di portatori è (1/2)/(3/4) = 2/3.

21. (a) Il padre II-2 è affetto (X^hY) e trasmette il suo X a tutte le figlie: III-1 è X^HX^h. (b) III-4 è figlia di II-3 (X^HX^h) e di un padre sano: riceve X^h dalla madre con probabilità 1/2. (c) III-1 trasmette X^h a ogni figlio maschio con probabilità 1/2.

22. (a) Recessivo: II-2 è affetta ma i suoi genitori no (un carattere dominante comparirebbe in almeno un genitore). Non può essere recessivo legato all'X: una figlia affetta avrebbe necessariamente il padre affetto, e I-1 è sano. È autosomico recessivo. (b) I-1 e

I-2 sono entrambi *Aa*. (c) II-1 è sano: fra i figli sani di due eterozigoti la probabilità di essere *Aa* è 2/3.

23. (a) Dai gruppi B e 0. (b) Solo al gruppo AB. (c) Il gruppo 0 (per il sistema Rh, 0 Rh−).

24. Traccia: prelevare talee da una stessa pianta (stesso genotipo) e coltivarle in vasi uguali con terreno acido e terreno calcareo, a parità di luce, acqua, temperatura e concime. Variabile indipendente: tipo di terreno; variabile dipendente: colore dei fiori. Controllo: talee della stessa pianta nel terreno di partenza. Se le talee nel terreno acido fioriscono blu e quelle nel terreno calcareo rosa, il colore dipende dall'ambiente e non dalla «razza». Ripetere con più talee per ogni condizione.

25. Traccia: un maschio ha un solo X: basta un allele recessivo perché il carattere si manifesti. Una femmina deve ricevere l'allele recessivo su entrambi gli X, uno dalla madre e uno dal padre; se l'allele è raro, la probabilità che succeda è molto più bassa. Una donna daltonica è X^dX^d: uno dei due X^d viene dal padre, che ha un solo X e quindi è X^dY, daltonico.

26. Traccia: un allele recessivo raro è presente in pochi portatori; due persone non imparentate raramente lo portano entrambe. Due cugini hanno una coppia di nonni in comune e possono aver ereditato lo stesso allele da uno di loro: aumenta la probabilità che entrambi siano portatori e quindi che un figlio sia omozigote recessivo. Per una malattia dominante basta un allele: chi lo porta di solito è affetto e il rischio per i figli dipende solo dal genitore affetto (1/2), non dalla parentela fra i genitori.

27. 17 % di ricombinanti → circa 17 unità di mappa (17 cM). Per due geni su cromosomi diversi, che si assortiscono in modo indipendente, i ricombinanti sarebbero il 50 %.

28. La distanza maggiore (A–B, 12 cM) separa i due geni alle estremità; C sta in mezzo: A–C–B. Verifica: 7 cM + 5 cM = 12 cM.